

Valproïnezuur + Topiramaat

M1367

VPA = valproïnezuur TPM = topiramaat

Effect: encefalopathie

Onderbouwend	Stof	Effect encefalopathie	Code
Latour P. Hum Psychopharmacol 2004;19:193-203.	valproïnezuur + topiramaat	<p>#1: encefalopathie met verhoogd ammonium 62 $\mu\text{mol/l}$ na start TPM bij epilepsiepatiënt met tuberous sclerosis op oa VPA. VPA verlaagd van 3500 naar 2500 mg/dag, herstel na 2 maanden.</p> <p># 2: encefalopathie met verhoogd ammonium 65 $\mu\text{mol/l}$ en verstoord EEG na start met TPM bij epilepsiepatiënt op oa VPA 2750 mg/dag. Herstel na verlagen VPA.</p> <p># 3: encefalopathie met verhoogd ammonium 72 $\mu\text{mol/l}$ en verstoord EEG na start TPM bij epilepsiepatiënt op oa VPA.</p> <p>Verlaging van TPM onvoldoende, VPA afgebouwd waarna verbetering maar geen volledig herstel.</p> <p># 5: epilepsiepatiënt op oa TPM 300 mg 2dd start met VPA (eerder goed verdragen) en bouwt fenytoïne af waarna encefalopathie ontstaat zonder verhoging ammonium met verandering EEG. TPM afgebouwd waarna verbetering en normalisatie EEG. VPA verder verhoogd waarna goede klinische respons epilepsie.</p> <p>Auteurs: toxiciteit mogelijk te wijten aan synergistisch effect VPA en TPM op metabolisme ornithine in lever wat resulteerde in hyperammoniëmie. Mogelijk is encefalopathie ook te wijten aan toxiciteit TPM bij risicopatiënten, zoals patiënten met al-bestaande chronische encefalopathie.</p>	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Topamax	topiramaat + valproïnezuur	<p>combi TPM + VPA geassocieerd met hyperammoniëmie met/zonder encefalopathie bij patiënten die monotherapie TPM of VPA wel goed verdroegen. Meestal herstel na staken 1 van de middelen. Dit geen gevolg van farmacokinetische interactie. Geen hyperammoniëmie geassocieerd met monotherapie TPM of TPM + andere anti-epileptica dan VPA. Bij combinatie ook hypothermie met/zonder encefalopathie gemeld, dit kan ontstaan na starten TPM of dosisophoging TPM.</p> <p>Geen klinisch relevante veranderingen in spiegels van topiramaat door valproïnezuur. Dosisaanpassing van topiramaat is niet nodig bij combinatie.</p>
SPC Depakine	topiramaat + valproïnezuur	<p>combi TPM + VPA in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Monitor bij combinatie op tekenen / symptomen van hyperammoniëmie encefalopathie.</p>

<p>Deutsch SI. Clin Neuropharmacol. 2009;32:350-2.</p>	<p>valproïnezuur + topiramaat</p>	<p>vrouw (31, bipolair, migraine) op citalopram, quetiapine en TPM start met VPA, na 2 weken: opname ziekenhuis, diagnose door VPA geïnduceerde hyperammonische encefalopathie. Verschijnselen: slapeloosheid, irritatie, dysartrie en ataxie. Leverfunctie normaal, VPA-spiegel normaal, ammoniumspiegel 41 mmol/l (referentie: 9-35 mmol/l). VPA gestaakt, na 1 dag verdwenen verschijnselen, afname ammoniumspiegel naar 31.7 mmol/l. Auteurs: mogelijk wordt encefalopathie door VPA gefaciliteerd door gebruik van TPM. Mechanisme: topiramaat remt carbonanhydrase, dit beïnvloedt beschikbaarheid HCO₃⁻ in lever wat substraat is bij synthese van ureum. Daarnaast remt TPM glutamine synthase activiteit in de hersenen, leidend tot lokale stijging ammonium. WFG: niet onderbouwend. Hyperammonieëmie en encefalopathie zijn bijwerkingen van valproïnezuur. Verschijnselen treden op bij start VPZ en verdwijnen na staken VPZ.</p>
--	---------------------------------------	---

Effect: farmacokinetisch

Onderbouwend	Stof	Effect farmacokinetisch	Code
<p>Rosenfeld WE. Epilepsia 1997;38:324-33.</p>	<p>topiramaat + valproïnezuur (en andersom)</p>	<p>Effect TPM op VPA ↓ AUC VPA met 12%, ↑ CL/F 1.12x door TPM einddosis; significant verschil in AUC en CL/F werd gezien bij alle drie de doseringen van TPM. Geen significant verschil in Cmax en Tmax.</p> <p>Effect VPA op TPM ↑ AUC TPM 1.17x, ↑ Cmax TPM 1.17x en ↓CL/F met 13% bij overgaan van combi met VPA naar monotherapie TPM. Geen verschil in Tmax, renale klaring of urine recovery van TPM. Cognitieve dysfunctie trad aantal keer op bij combi TPM + hoge dosering VPA. Bij 1 patiënt verergerde reeds bestaande reductie van bloedplaatjes na toevoeging van TPM aan VPA. Deze bijwerkingen namen af/verdwenen na staken VPA. Regime: 3 weken monotherapie VPA daarna + TPM (in 3 opeenvolgende doseringen van 100-200-400 mg 2dd, elk gedurende 2 weken), daarna VPA per week met 25% verlaagd totdat monotherapie TPM, 2 weken monotherapie TPM; 8-10 epilepsiepatiënten, cross over studie. Auteurs: veranderingen in kinetiek VPA en TPM waren klein. Onwaarschijnlijk dat het combineren van beide middelen leidt tot een klinisch relevant verschil in de conditie van de patiënt.</p>	<p>3A</p>

Overig	Stof	Effect
<p>Liao S. Epilepsia 1994;35:S117. [Abstract]</p>	<p>topiramaat + valproïnezuur (en andersom)</p>	<p>Effect op VPA: ↓ AUC(0-12h) VPA met 11.3% door TPM. Orale klaring VPA hoger bij combinatie met TPM vs. monotherapie VPA. Effect op TPM: ong. 1.2x hogere AUC(0-12h) en Cmax TPM bij monotherapie TPM vs. TPM + VPA. Orale en renale klaring hoger bij combinatie dan bij monotherapie. Regime: VPA 3 weken, +TPM opgebouwd in 6 weken, afbouwen VPA, TPM alleen, 12 epilepsiepatiënten, cross-over studie. Auteurs: TPM en VPA beïnvloeden elkaars farmacokinetiek niet significant.</p>

Mimrod D. Epilepsia 2005; 46:1046-54.	topiramaat + valproïnezuur	geen verschil in farmacokinetiek TPM vs. TPM+VPA, alleen verschil in AUC(metaboliet 10-OH-TPM)/AUC(TPM). Regime: 1) TPM alleen of + medicatie zonder invloed op metabolisme; 2) TPM + carbamazepine; 3) TPM + VPA; 39 epilepsiepatiënten lange tijd op TPM (100-800 mg/dag). Auteurs: geen klinisch relevant verschil in farmacokinetiek TPM door VPA. Naar overig
May TW. Ther Drug Monit 2002;24:366-74.	topiramaat + valproïnezuur	geen verschil in concentratie TPM vs. TPM+VPA. Regime: retrospectief, data van 28 patiënten op TPM, 210 op TPM + VPA; vooral volwassenen, 13% < 12 jr.
Johannessen C. Ther Drug Monit 2012;34:440-5.	topiramaat + valproïnezuur	orale klaring TPM (Cl/F) 25% lager bij TPM + VPA vs TPM monotherapie of + neutrale anti-epileptica (niet CYP-remmend/inducerend). Grote interindividuele variabiliteit in klaring. Regime: retrospectief, data uit TDM database; 310 epilepsiepatiënten (244TPM mono of + neutraal, 76 TPM+VPA). Auteurs: vanwege grote interindividuele variabiliteit TDM nodig. WFG: niet onderbouwend, uit studie blijkt dat leeftijd invloed heeft op klaring TPM maar geen informatie of hier voor gecorrigeerd is bij getallen TPM vs VPA+TPM.
Vucićević K. Eur J PharmSci. 2009;38:512-8.	valproïnezuur + topiramaat	orale klaring VPA (Cl/F) 23% lager bij VPA + TPM vs. VPA monotherapie. Regime: retrospectief, data van 188 patiënten op VPA (750-2000 mg/dag in 1-3 doses, reeds ≥ 2 weken op stabiele dosis), waarvan 11 patiënten op combi met TPM. WFG: niet onderbouwend. Grote range: 0.6-38.3%. Geen data weergegeven, alleen de procentuele afname. Dosering TPM nergens genoemd.

Opmerkingen

Stockley: de farmacokinetische studies suggereren dat doseringsaanpassing niet nodig is bij combinatie. De encefalopathie-cases geven echter aan dat, vooral bij risico-patiënten met reeds bestaande chronische encefalopathie, monitoring aan te raden is.

WFG: actie Nee. Encefalopathie is zeldzaam en kan ook door valproïnezuur monotherapie komen. De farmacokinetische effecten zijn klein en resultaten niet eenduidig. In de praktijk is aanpassing van de therapie moeilijk omdat je bij deze combinatie al 'met je rug tegen de muur staat.'

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	22 november 2016